

„Die Bedeutung
der a-Globulinuntergruppen
in der Pädiatrie.“

Eva Schuster

Aus der von Hauner'schen Kinder-Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Alfred Wiskott

"Die Bedeutung der α -Globulinuntergruppen
in der Pädiatrie".

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Eva Schuster
aus
Neufra / Hzn.
Krs. Sigmaringen



München 1957

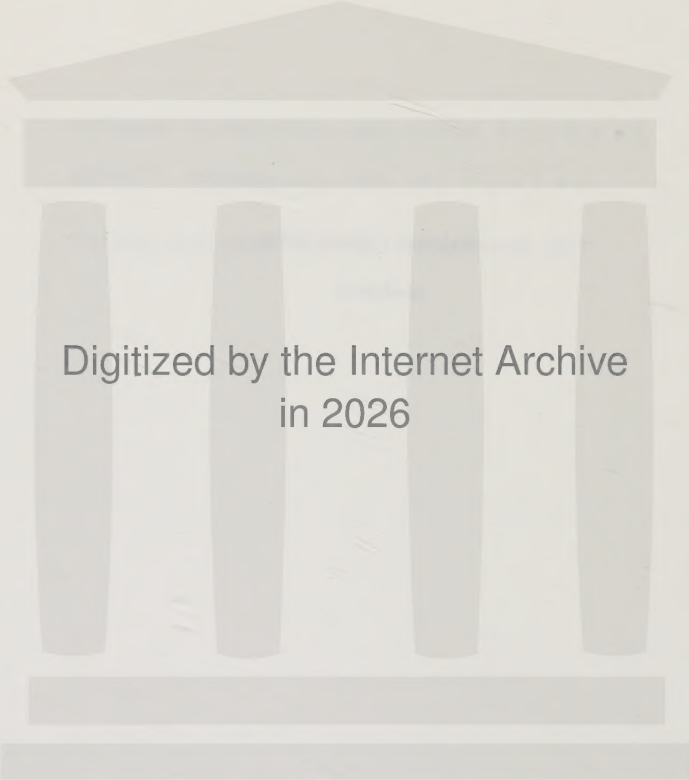
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Referent: Professor Dr. med. Alfred W i s k o t t

Dekan: Professor Dr. med. B ü n g e l e r

Tag der mündlichen Prüfung: 3. September 1957

Meinem lieben Vater
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die Bedeutung der α -Globulinuntergruppen in der Pädiatrie.

Unsere Kenntnisse über die Plasmaproteine verdanken wir erst den neueren Wissensgebieten der Micellarlehre und der Mikrochemie. Mit ihrer Hilfe erkannte man, daß auch zwischen den Proteinen des Blutplasmas ein dynamisches Gleichgewicht vorherrscht, welches der Organismus aufrechtzuerhalten sucht, weil es mit ausschlaggebend ist für lebenswichtige Funktionen, wie Isohydrie, Iseionie, Isetonie. SCHÖNHEIMER konnte in seinem Werk "The dynamic state of body constitution" an Hand von Deuterium und H-Isotopen nachweisen, wie enorm hoch die Umbaurate von Lipid- und Proteinmolekülen ist. Dabei befinden sich nicht nur die einzelnen Aminosäuren, sondern auch die einzelnen Molekülgruppen und Atome in ständigem Austausch mit dem Zelleiweiß. Diese Tatsache erschwert auch die genaue Strukturerforschung einzelner Proteine, die in ihrer nativen Baustruktur immer noch nicht direkt meßbar sind. Aber wenigstens durch die Vorstellung ihrer Struktur mit Hilfe der Micellarlehre konnte eine Verbindung zwischen Klinik und Labor geschaffen werden. Die Bluteiweißkörper betragen rund 4 % des Gesamtblutes, etwa 180 - 200 g. Die Oberflächenwirkung der Plasmaproteine dagegen beträgt 140.000 m² - eine wichtige Funktion ihrer kolloidalen Lösung. Schon allein aus dieser Tatsache wäre der grosse Aufgabenkreis und die wichtige biologische Funktion der Plasmaproteine verständlich. Zu diesen Funktionen gehören z.B. die Stabilisation des Blutvolumens, des kolloidosmotischen Druckes; sie sind wichtige Transportmittel von Hormonen, Vitaminen, Chemotherapeutika - sie besitzen also ein hohes Bindungsvermögen für die verschiedensten Stoffe. Veränderungen des Proteinspiegels im Blut sind entscheidend für die Wirkungen der Chemotherapeutika, ihre Modifikationen zeigen sich in der veränderten sorptiven Leistung, die allerdings wiederum abhängig ist vom Dispersionsgrad des Adsorbenten.

Manche Serumeiweißstoffe enthalten proteingebundene Kohlenhydrate und Lipoide. Wegen ihrer ständig wechselnden Bindungsstärke ist das Verhältnis von Protein zu Proteid sehr schwer zu erfassen. Teilweise sind diese Nichteiweißkörper fester an Hauptvalenzen, teilweise lockerer an Nebenvalenzen gebunden.

Zur Erforschung der Plasmaproteine hat vor allem die Elektrophorese sehr

viel beigetragen.

Früher erfolgte die Einteilung der Plasmaproteine nach den durch die Methode der Aussalzung gewonnenen drei Gruppen in : Albumin, Euglobulin und Pseudoglobulin. Ihr Verhalten im Ultrazentrifugalfeld, die Zusammensetzung ihrer Aminosäurenbestandteile und die serologische Typisierung jedoch erwiesen die Uneinheitlichkeit der drei Fraktionen. Mit der Elektrophorese, vor allem in Verbindung mit der Papierchromatografie - konnte den "präparativen" Untersuchungsmethoden eine "analytische" Methode gegenübergestellt werden, die grosse Bedeutung für die Klinik in Bezug auf Diagnose und Prognose erlangt hat. Die Papierelektrophorese hat die Resultate der Plasmalöslichkeitskurven weitgehend bestätigt, trotz ihrer ganz anders gestalteten Ausgangsbasis. Die Anschauungen, die bisher Gültigkeit hatten, sind daher weitgehend bestätigt und gesichert worden, wenn auch die Zahlenwerte, wie sie aus den Elektrophoresebildern hervorgehen, nicht bis auf die letzte Einzelheit mit derjenigen der Plasmalöslichkeit oder Aussalzbarkeit vergleichbar sind. Von grundlegender Wichtigkeit ist die Erfassung der einzelnen Unterfraktionen, sowohl im Albumin, wie auch im Globulinbereich, wobei direkte Zusammenhänge mit den bisherigen Fraktionen der Euglobuline und der Pseudoglobuline nicht bestehen. Albumine und Globuline sind als Sphäreproteine korpuskular-dispers, - wie alle Eiweisse besitzen sie Zwitterionencharakter.

Albumine haben eine grosse Wasserlöslichkeit und sind infolge dessen sehr stabil; daher sind sie auch wichtig bei allen Labilitätsproben. Eine Abnahme der Albumine vermindert die Serumlabilität, ohne daß eine Globulinverminderung deswegen vorhanden sein muß. Albumine binden vor allem hydrophile Substanzen. Sie werden in der Leber gebildet und enthalten Serumphosphatase und Cholinesterase.

Globuline werden neuesten Forschungen nach im Retikulo-Endothelialen System gebildet. Nach Wuhrmann im RES der Leber, Ewerbeck hält die Darm-schleimhaut für die Bildungsstätte der Globuline.

Das Molekulargewicht der Globuline beträgt 155-167 000. Sie binden vor allem Substanzen mit lipophilen Eigenschaften (Cholesterin, Phosphatide). Wegen ihrem stark heterogenen Aufbau sind sie äusserst schwer oder gar nicht kristallisierbar. Vor allem γ -Globuline sind sehr heterogen aufgebaut.

α_2 -Globuline sind Träger von Glyko- und Mucoproteinen, sie binden vor allem Kohlenhydrate.

α_1 - und β -Globuline binden Lipide, Steroide, Carotinoide, Eisen und Kupfer - sie sind somit die eigentlichen Lipoidträger des Blutplasmas und müßten vor allem bei Störungen des Fettstoffwechsels Änderungen in ihrem Mengenverhältnis aufweisen.

Bei pH 8,4 wandert mit α_1 -Globulin ein Mucoprotein mit Euglobulincharakter und hohem Hexosamingehalt.

α_1 -Lipoglobulin hat ein Teilchengewicht von ca. 200 000, eine Molekeldimension von 300/50 $\text{\AA}$, enthält ca 35% Lipide (Cholesterin, Phosphatide, freie Fettsäuren, seltener Lecithin, Kephalin und Sphingomyelin).

Schema der Eigenschaften der einzelnen Bluteiweißfraktionen nach WUNDERLICH :

Albumine(65-70%)

Erhaltung des Plasmavolumens
und des kolloidosmotischen
Druckes;

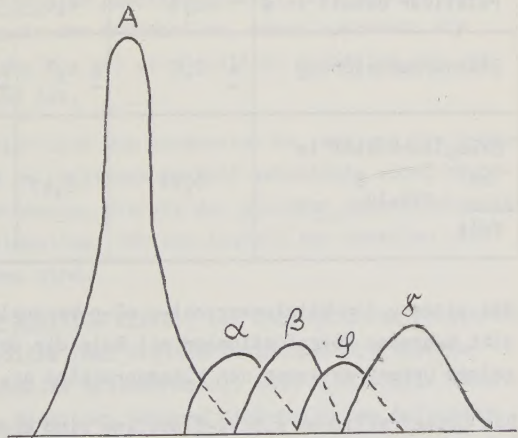
Vehikel z.B. für: Bilirubin,
Ca Sulfonamide, Digitoxin
Krankhaft: immer vermindert.

γ -Fibrinogen(3-6%)

Blutgerinnung, BSR,

γ -Globuline(14-18%)

Träger von Antikörpern,
Transportmittel für Lacto-
flavin



vermehrt bei chronischen Entzündungen, Leberzirrhose, γ -Plasmozytom.

α -Globuline (2-6%)

Träger von: Lipoproteinen,

Transportmittel für: fettlösliche Vitamine, Hormone, Eisen und Kupfer,
Hypertensinogen,

vermehrt z.B. bei akuten Entzündungen, Gewebsdestruktionen, Nephrose,

α -Plasmozytom.

β -Globuline (9-13%)

Träger von Lipoproteinen

Transportmedium für Phospholipide, Vitamine und Hormone

vermehrt bei entzündlichen Prozessen, nephrotischem Syndrom, β -Plasmozytom.

Aufteilung der Plasmaproteine nach Fraktionen und Unterfraktionen nach Wuhrmann/Wunderly

Plasmaproteine	Albumine	Globuline				Fibrinogen
		α_1	α_2	β	γ	
Absoluter Gehalt g in 100 cm ³	4,04	0,31	0,48	0,81	0,74	0,34
relativer Gehalt in %	60,3	4,6	7,2	12,1	11,0	5,1
Standardabweichung	$\pm$ 2,8	$\pm$ 0,7	$\pm$ 1,3	$\pm$ 1,9	$\pm$ 2,5	$\pm$ 0,6
Beweglichkeiten in cm sec.10 ⁵ Volt	5,94	5,07	4,68	2,83	1,02	2,14

Bei einem 0,1-n-Natriumveronal-0,02-n-Veronalpuffer, vom pH 8,4 bei 25° gibt Wuhrmann übereinstimmend mit Dole die obenstehenden Werte für die einzelnen Unterfraktionen der Plasmaproteine an.

Die Unterfraktionen α , β , γ -Globuline sind einzeln in ihrer Quantität, Qualität und in ihren verschiedenen Verhältnissen untereinander maßgebend für den Ausfall folgender Reaktionen:

- 1) BSG: die einseitige oder gleichzeitige Zunahme jeder einzelnen Globulinfraktion oder mehrerer Fraktionen zugleich beschleunigt den Senkungsvorgang.
- 2) Takata-Reaktion: die sogenannten Takataproteine finden sich vor allem in den γ -Globulinen, zum Teil auch in den β -Globulinen. Wie bei allen Flockungs- und Trübungsreaktionen sind auch hier die Albumine

entscheidend beteiligt.

3)Hitzekoagulation (Weltmann): sowie Nephelogramm. Eine stärkere Zunahme der γ -Globuline führt zu erniedrigter Schwelle, also zu breitem Weltmann-Band. Eine Zunahme der α - sowie der β -Globuline erhöht umgekehrt die Schwelle und führt so zu einem schmalen Weltmann-Band. Die verbreiternden und verschmälernden Faktoren können sich je nach quantitativen Mengenverhältnissen ihrer Unterfraktionen unter Umständen die Waage halten, so daß ein "stummer" oder "verschleierter" Schwellenwert resultiert. Erst die nephelometrische Auswertung führt zu einem genauen Ergebnis. Wichtig ist hierbei aber auch das Verhalten der feindispersen Albumine, die ihrerseits die Labilitätsverhältnisse des Blutproteingemisches, unabhängig vom Verhalten der Globulinfraktionen, beeinflussen können.

4)Cephalin-Cholesterin-Reaktion: Ihr positiver Ausfall ist bedingt durch Vermehrung der γ - sowie der β -Globuline, wobei besonders die Vermehrung der β -Globuline bei der Hepatitis epidemica von entscheidender Bedeutung ist.

5)Thymoltrübungstest: auch hier sind die vermehrten β -, weniger die γ -Globuline entscheidend am positiven Ausfall beteiligt, wobei besonders auch die Lipoproteine, die mit der gleichen Geschwindigkeit wandern wie die β -Globuline, für den Ausfall der Reaktion verantwortlich zu machen sind.

6)Cadmiumsulfatreaktion: der positive Ausfall ist bedingt durch Vermehrung entweder der γ -Globuline (bei breitem Weltmannband,) oder der α -Globuline (bei schmalen Weltmannband). Auch β_2 -Globulin verursacht eine positive Reaktion, während β -Globulin das Auftreten einer Trübung verhindert.

Die genauere Erkenntnis und Deutung dieser Reaktionen durch das Wissen um die einzelnen Unterfraktionen im Bereich der Globuline verdanken wir der Elektrophorese. Mit ihrer Hilfe gelang erstmalig die Aufteilung in die Fraktionen der α_1 - α_2 - β_1 - β_2 - γ -Globulingruppen.

Von der Vorstellung ausgehend, daß verschiedene Stoffe unter dem Einfluß von elektrischem Strom - gemäß der Ladung ihrer Komponenten - mit einer bestimmten Geschwindigkeit zu den Elektroden wandern, versuchte man die

Plasmaproteine elektrophoretisch zu trennen. Mit Hilfe der Elektrophorese gelang es erstmalig, die Globulinfractionen in Untergruppen einzuteilen. Diese Untergruppen enthalten immer noch keine einheitlichen Moleküle, sondern Molekülgruppen, die wohl die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld haben (wohl die Folge ihrer gleichen Ladung), die sich aber in Grösse und Struktur, Molekulargewicht und auch in der biologischen Funktion unterscheiden. Die wichtigste Erkenntnis durch die Elektrophorese ist aber doch die, daß der Organismus die Grösse der einzelnen Fractionen konstant zu erhalten versucht, und daß diese feste Grösse sich erst unter pathologischen Bedingungen ändert.

Im elektrophoretischen Versuch ist die Beweglichkeit und Grösse der einzelnen Fractionen sehr abhängig vom Milieu, in welches die zu untersuchenden Plasmaproteine gebracht werden müssen. Es gibt auch hier, genauso wie bei der Bestimmung des Gesamteiweisses, eine methodisch bedingte Schwankungsbreite und keine vergleichbaren Absolutwerte. Nur wenn in derselben Pufferlösung getrennt wurde, wenn pH und Temperatur identisch waren, kann man die Ergebnisse miteinander vergleichen.

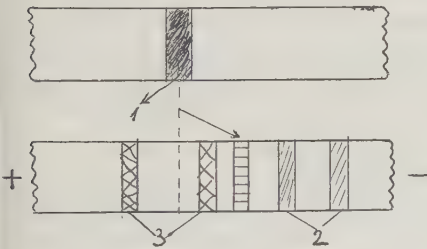
Bei jedem elektrophoretischen Versuch findet an der Grenzfläche der Flüssigkeitswand eine Elektrosmose statt, die die Flüssigkeitssäule in Bewegung setzt. Daher muß bei jedem elektrophoretischen Versuch mit kleiner begrenzender Fläche und relativ grosser Flüssigkeitsmenge gearbeitet werden.

Die ersten elektrophoretischen Trennungen wurden im sogenannten U-Rohr vorgenommen. Das U-Rohr wird von unten mit verdünnter Schwefelsäure gefüllt, der eine Mischlösung von Kaliumsulfat und Kaliumbichromat beigelegt ist. Schaltet man den elektrischen Strom ein, wandern die Kupfer-, Kalium- und H-Ionen zur Kathode, die Sulfat- und Bichromat-Ionen zur Anode. Im Kathodenschenkel sieht man nach einiger Zeit die blauen Kupferionen, im Anodenschenkel die gelbroten Bichromationen emporsteigen; oberhalb der Mischlösung ist im Kathodenschenkel eine Schicht Kupfersulfat, die Bichromatfrei ist, im Anodenschenkel erscheint eine kupferfreie Schicht, die nur Bichromationen enthält.

Diese elektrophoretische Trennungsform kann man präparativ aufarbeiten. Man hebert den Inhalt des U-Rohres schichtweise ab und kann dann die einzelnen Fractionen getrennt aufarbeiten.

Bei der klassischen Elektrophorese im Trennrohr werden nur die Komponentensummen aufgespalten - das heißt, nur die schnellsten, bzw. langsamsten Kom-

ponenten erscheinen in reiner Form, die übrigen Komponenten überlagern sich, entsprechend ihrer Wanderungsgeschwindigkeit. Bei der Papierelektrophorese dagegen gelingt es, eine volle räumliche Trennung des zu untersuchenden Proteingemisches zu erzielen. Sie hat allerdings den Nachteil, daß die quantitative Auswertung noch nicht mit der Genauigkeit erfolgen kann, wie bei der Elektrophorese in freier Lösung.



Papierelektrophoretischer Versuch:

Die als Strich auf elektrolytgetränktes Filterpapier aufgetragene Mischlösung trennt sich entsprechend der Wanderungsgeschwindigkeit der Komponenten; gleichzeitig findet eine kathodische, elektroosmotische Strömung der ganzen Flüssigkeits-

säule statt. (1 - Mischlösung, 2 = positiv geladene Komponenten, 3 = negativ geladene Komponenten).

Bei der Papierelektrophorese befindet sich die zu trennende Mischlösung als Fleck oder Strich im Zentrum eines elektrolytgetränkten Filterpapierstreifens. Wird an die Enden dieses Filterpapiers eine genügend hohe Spannung gelegt, so wandern die einzelnen Komponenten der Mischlösung - entsprechend ihrer Ladung - mit unterschiedlicher Geschwindigkeit im elektrischen Feld, gleichzeitig bewegt sich die gesamte Lösung in Streifen elektroosmotisch in Richtung der Kathode. (Ewerbeck).

Die Tatsache, daß die Bluteiweißkörper des Menschen praktisch bei jeder krankhaften Veränderung des Organismus in irgendeiner Form in Mitleidenschaft gezogen werden, veranlaßte Wunderlich dazu, eine Einteilung der Bluteiweißkörper nach den durch verschiedene Untersuchungsmethoden gewonnenen Erkenntnissen vorzunehmen. Er stellte in seinem Buch "Die Bluteiweißkörper des Menschen" verschiedene Reaktionskonstellationstypen auf, welche extreme Formen von ganz bestimmten, mehr oder weniger wohl umschriebenen Dysproteinämien darstellen. Einschränkung sagt er, daß der diagnostische Wert der Einzelreaktion wechselnd ist, daß aber durch einen Vergleich der verschiedenen Methoden zur Erfassung der Verschiebungen innerhalb des dynamischen Gleichgewichtes der Plasmaproteine (wie Senkungsreaktion, Takata, Cadmium, Cephalin, Gesamteiweiß, Weltmann, Elektrophorese) doch eine Grundlage geschaffen wird, die eine rein klinisch gestellte Diagnose unter-

stützt und Aufschlüsse hinsichtlich Prognose und Krankheitsverlauf ermöglicht. Eine wesentliche Rolle kommt hierbei der Elektrophorese zu, deren Ergebnisse bei den verschiedenen Reaktionskonstellationstypen in der Folge kurz zusammengefaßt werden.

1) Typus der akuten Entzündungen ist der Reaktionskonstellationstyp Nummer 1. Schematisch dargestellt erhält man folgendes Ergebnis: das blutchemische Bild der akuten Entzündung eines Organs ist gekennzeichnet durch eine sogenannte Linksverschiebung, das heißt, eine Vermehrung der grobdispersen Globulinanteile, oft auch des Fibrinogens. Vor allem betroffen sind dabei die α -Globulinfraktionen, später auch die γ -Globulinfraktion.

2) Typus der subakut chronisch entzündlichen Prozesse:

Beim Typ der subakut chronisch entzündlichen Prozesse findet man grundsätzlich die gleichen Verschiebungen im Blutserum wie beim Typ der akuten Entzündung, nur viel weniger ausgeprägt - ausserdem betrifft die Globulinvermehrung viel eher die γ -Globulinfraktion als die α -Globulinfraktion.

3) Typ der Hepatitis (diffuse Leberparenchymschädigung).

Am wesentlichsten sind hier die β - und die α -Globuline von einer Vermehrung betroffen. Eine Vermehrung der α -Globulinfraktion wird bei diesem Typus nicht angegeben.

4) Typ der Leberzirrhose: Bei diesem Typus ist die γ -Globulinfraktion von einer starken Vermehrung betroffen.

5) Typus des Okklusionsikterus: Das typische blutchemische Bild ist gekennzeichnet durch Zunahme aller Globulinfraktionen auf Kosten der Albumine. An erster Stelle steht die Vermehrung der α -Globuline.

6) Typus des nephrotischen Symptomkomplexes:

Kennzeichnend ist eine Hypoproteinämie vor allem auf Kosten der feindispersen Albumine. Der Globulinwert kann nach oben oder unten um die normale Mittellage verschoben sein, zeigt aber in den Unterfraktionen starke Verschiebungen - mit Vermehrung vor allem der α - und β -Globulinfraktionen als Träger der Lipoproteine.

7) Typ der malignen Tumoren: Das blutchemische Bild ist abhängig von Lokalisation, Metastasen und Einschmelzungsprozessen, und ist gar nicht spezifisch. - Es erfolgt eine allgemeine Vermehrung der Globuline auf Kosten der Albumine.

Laut Ewerbeck ergaben die Elektrophoresen bei einzelnen infektiösen Erkrankungen keine Veränderungen, die man als spezifisch für eine Krankheit diagnostisch verwerten könnte. Er sagt - ähnlich wie Wuhrmann - daß es drei typische Formen der Reaktion der Plasmaproteine bei den verschiedenen Krankheiten gibt - wobei sich diese Typen nicht mit einer bestimmten Krankheit identifizieren lassen, sondern im Verlauf von verschiedenen Krankheiten in mehr oder weniger ausgeprägter Form in Erscheinung treten. Diese Typen sagen in Bezug auf die α -Globuline Folgendes aus:

- 1) Im Stadium der akuten Entzündung findet man die α_2 -Globuline besonders regelmässig und auffallend erhöht, γ -Globulin meist etwas erhöht.
- 2) Im Stadium des Abklingens der akuten Entzündung und bei chronisch entzündlichem Verlauf könne man über die α -Globulinfraktionen nichts Charakteristisches aussagen - sie können in wechselndem Grad über der Norm liegen.
- 3) Bei chronischer Entzündung wird lediglich der γ -Globulinzacke eine besondere Bedeutung zugeschrieben.

Typ eins und zwei können fließend ineinander übergehen.

Es folgt nun eine kurze Zusammenstellung verschiedener Krankheitsbilder, welche die α -Globulinfraktion besonders betreffen.

Bei Lebererkrankungen wird der α -Globulinfraktion nur insofern eine Bedeutung zugesprochen, als sie höchstens zur Differentialdiagnose gegen Entzündungen und Tumorerkrankungen der Gallenwege ein Hilfsmittel ist.

Nierenerkrankungen: starke Vermehrung der α - oder β -Globulinzacke, oder beider; bei Lipoidnephrose wurde auffallend häufig eine hohe α -Globulinzacke gefunden.

Bei endokrinen Störungen keine markanten Veränderungen im blutchemischen Bild.

Blutkrankheiten: erwähnt sind hier vor allem die Plasmozytome.

Diphtherie: das entzündliche Bild ist meist wenig ausgesprochen, eine stärkere α -Globulinzunahme mit hoher SR und schmalen Weltmannband bedeutet eine ernste Prognose.

Meningitis tuberculosa: deutlich ausgeprägtes entzündliches Bild, besonders bei grösseren Primärherden. In den Frühstadien vorwiegend Vermehrung

von α_1 -Globulinen. Bei Behandlung mit Streptomycin und PAS nur langsame Normalisierung der Blutveränderungen.

Sepsis-Pyämie: weist ein stark entzündliches Moment auf - starke α -Globulinvermehrung.

Lungentuberculose: immer Vermehrung der α -Globuline, zum Teil auch der β -Globuline.

Leukämie: α -Globulinzunahme, besonders auch bei pulmonalen oder auch bei Schleimhautkomplikationen; diese Vermehrung ist aber absolut nicht gesetzmässig, sondern erfolgt sowohl bei akuten, wie auch bei subakuten und chronischen Formen. Das blutchemische Bild kann aber auch genau so gut völlig normale Werte zeigen.

Hodgkin: zeigt im allgemeinen ein entzündliches, durch α -Globulinzunahme gekennzeichnetes Bild.

Verschiedene Autoren (Jayle, Hewitt, Kerwick) fanden, daß eine α_2 -Globulinvermehrung immer mit einem Ansteigen des Polysaccharidgehaltes des Serums einhergeht. Sie nehmen an, daß dieser α_2 -Globulinanstieg mit einem im Körper stattfindenden Gewebszerfall im Zusammenhang steht, und wiesen nach, daß die α_2 -Globulinvermehrung Folge einer Vermehrung eines α_2 -Globulin-Glukoproteids sei, - ein mit der α_2 -Globulinfraktion wanderndes Glukoprotein - Haptoglobulin - soll als Erythrozytenperoxydase wirken, und sich je nach der angewandten Methode als Albumin oder Globulin verhalten. Dieses Haptoglobulin soll den entscheidenden Faktor für die BSG enthalten.

Ein Lipoprotein, das zu den α_1 -Globulinen gehört, kann bei verschiedenen Infektionskrankheiten gefunden werden, und ist durch das Pneumokokken-Polysaccharid-C gefällt worden (C-reaktives Protein).

Bei den meisten Arbeiten über die Bluteiweißkörper wurden die α -Globuline als eine einheitliche Fraktion bewertet, trotz ihrer durch die Papierelektrophorese erfolgten Aufteilung in die Unterfraktionen der α_1 -Globuline und der α_2 -Globuline. Erst Scheuerlen wies in seiner Arbeit "Über die Serumeiweißveränderungen beim Diabetes melitus" darauf hin, daß einer isolierten α_2 -Globulinvermehrung eine andere Bedeutung zukomme, als einer gleichzeitigen Vermehrung beider Fraktionen der α -Globuline. In seiner Arbeit gab Scheuerlen folgende, mit Hilfe der Papierelektrophorese nach Grassmann gewonnenen Normalwerte an.

Gesamteiweiß:	6,8 g %	+ 0,48	α_2 -Globuline	7,4 g %	+ 1,12
Albumine:	63,6 g %	+ 4,0	β -Globuline	9,9 g %	+ 1,92
α_1 -Globuline	4,1 g %	+ 0,98	γ -Globuline	15,0 g %	+ 2,52

Die untersuchten Elektrophoresediagramme teilte Scheuerlen nach folgendem Schema ein:

	Zahl der Patient.	Zahl der Elektro- phoresen	dekomp.	komp.
A unkompliziert. Diabetes	37	53	22	31
B komplizierter Diabetes	21	27	16	11
	58	80	38	42

Da bei Hinzutreten eines entzündlichen Momentes jedes Elektrophoresebild verändert wird, nahm er eine Einteilung der Elektrophoresen in solche mit entzündlicher Komplikation und solche ohne entzündliche Komplikation vor. Ausserdem machte er noch einen Unterschied zwischen "kompensierten" und "dekompensierten" Fällen, wobei die jeweilige azidotische Stoffwechsellaage ausschlaggebend war. Seine Auswertung des Elektrophoresematerials nach diesen Gesichtspunkten ergibt Folgendes:

- 1) beim Diabetes melitus ohne entzündliche Begleiterkrankung waren von der α -Globulinfraktion lediglich die α_2 -Globuline vermehrt, die Werte der α_1 -Globulinfraktion waren unverändert.
- 2) beim Diabetes melitus mit entzündlicher Begleiterkrankung lagen die Werte für die α_2 -Globuline noch höher, die α_1 -Globuline waren ebenfalls vermehrt.

Die Veränderungen der Bluteiweißkörper bei Kompensation und bei Dekompensation zeigten Folgendes:

Bei Dekompensation des unkomplizierten Diabetes melitus erfolgt Zunahme der α_2 -Globuline bis zum Doppelten der Norm. Bei Besserung der Stoffwechsellaage

erfolgt eine Normalisierung der Serumeiweißveränderungen - jedoch kann auch beim kompensierten Diabetes noch eine geringe Dysproteinämie bestehen bleiben, mit leichter α_2 - und β -Globulinerhöhung. Kommt eine entzündliche Komplikation hinzu, erfolgt ebenfalls Anstieg der α_1 -Globuline.

Die β -Globuline weisen wenig ausgeprägte Veränderungen auf - bei Dekompensation findet man leicht erhöhte Werte.

Die Werte der γ -Globuline liegen bei Kompensation und bei Dekompensation im Bereich der Norm.

Diese Dysproteinämie wäre nicht nur für Diabetes melitus charakteristisch - SCHEUERLEN meint, daß bei jedem akuten Stoffwechselgeschehen ähnliche Elektrophoreseverschiebungen stattfinden. Vor allem sei die isolierte α_2 -Globulinvermehrung Ausdruck einer gestörten Stoffwechselfunktion. Erst bei Hinzutreten eines entzündlichen Momentes wären auch die α_1 -Globuline vermehrt.

Eigene Untersuchung.

Bei seiner Arbeit verwendete SCHEUERLEN Elektrophoresen, die allein der Erwachsenenmedizin entnommen waren. Diese Arbeit will nun, an Hand eines sich auf drei Jahre ausdehnenden Elektrophoresematerials der Von Hauner'schen Kinderklinik in München, überprüfen, ob und inwieweit die von SCHEUERLEN postulierten Ergebnisse auch in der Kinderheilkunde Gültigkeit haben. Darüber hinaus soll noch besonders die isolierte α_1 -Globulinvermehrung untersucht werden.

Dazu wurden im ganzen 2645 Elektrophoresen von 1296 Patienten herangezogen. Als pathologische Erhöhung wurden bei den α_1 -Globulinen Werte von über 6,1 und bei den α_2 -Globulinen Werte von über 9,8 angenommen, wie es in der von Hauner'schen Kinderklinik üblich ist. Daher entfielen 125 Kinder (217 Elektrophoresen) wegen durchwegs normaler α -Globulinwerte.

Die untersuchten Patienten wurden nur in Bezug auf die relative Vermehrung der α -Globuline geordnet (die Fraktionen der β - und γ -Globuline, das Albumin und das Fibrinogen wurden nicht berücksichtigt). Weiter wurde eine Einteilung in Bezug auf die Krankheiten vorgenommen.

Die Einteilung erfolgte zunächst in 5 Gruppen:

1. Gruppe: Kinder mit isolierter α_2 -Globulinvermehrung, bei dauernd fehlen der α_1 -Globulinvermehrung.
2. Gruppe: Kinder mit zumindest zeitweise isolierter α_1 -Globulinvermehrung.
3. Gruppe: Kinder mit zeitweise wesentlich stärkerer Vermehrung der α_1 -Globuline, als der α_2 -Globuline.
4. Gruppe: Kinder mit gleichmässiger Vermehrung beider α -Globulinfraktionen.
5. Gruppe: Kinder, die wechselnd sowohl isolierte Vermehrung der α_2 -Globuline, als auch Vermehrung der α_1 -Globuline und α_2 -Globuline aufwiesen.

Kritik der Gruppeneinteilung:

Da von manchen Patienten nur eine oder nur zwei Elektrophoresen vorhanden sind, ergibt sich zwangsläufig die Tatsache, daß die Einordnung in eine bestimmte Gruppe mit einer Fehlerbreite verbunden ist. Um diesen Fehler zu vermindern, wurden zusätzlich aus den einzelnen Gruppen diejenigen Fälle

isoliert, bei denen mindestens drei Elektrophoresen vorhanden waren. Diese so gebliebenen Patienten konnten nun mit größter Sicherheit als zu der jeweiligen Gruppe gehörig betrachtet werden.

Es stellt sich retrospektive heraus, daß die Gruppen 2 und 3 und die Gruppen 4 und 5 zusammengefaßt werden können. Die Elektrophoresen der Kinder in Gruppe 5 wiesen nämlich vorwiegend Vermehrung beider Fraktionen auf, nur gelegentlich kam es im Verlauf der Erkrankung zu isolierter a_2 -Globulinvermehrung. Andererseits schien doch häufig der Grund für die Einordnung in Gruppe 4 das Vorliegen nur weniger Elektrophoresen pro Kind zu sein, während in Gruppe 5 auffallend viele Patienten mit häufigen Elektrophoresekontrollen sich befanden. Bei Gruppe 2 und 3 geht aus der Betrachtung der entsprechenden Krankheitsbilder hervor, daß zwischen isolierter und vorwiegender a_1 -Globulinvermehrung kein wesentlicher Unterschied besteht.

Auf Grund der oben genannten Zusammenfassung von jeweils zwei Gruppen ergibt sich folgende, hier nur gebrauchte Gruppeneinteilung bezüglich der a -Globulinvermehrung:

1. Gruppe: Dauernde isolierte a_2 -Globulinvermehrung
2. Gruppe: Isolierte oder vorwiegende a_1 -Globulinvermehrung
3. Gruppe: $a_1 + a_2$ -Globulinvermehrung

Da sehr häufig bei den Kindern zu Elektrophoresen Kapillarblut verwendet wurde und deshalb eine Bestimmung des Gesamteiweißes nicht vorgenommen werden konnte, war es nicht möglich bei der Einteilung in die Gruppen die absoluten Werte zu berücksichtigen. In den Fällen, bei denen das Gesamteiweiß bestimmt worden war, hätte sich durch die Berücksichtigung der absoluten statt der relativen Werte keine wesentliche Änderung der Gruppierung der betreffenden Fälle ergeben.

Einteilung in Bezug auf die Krankheiten:

Um einen Vergleich mit den von SCHEUERLEN erzielten Ergebnissen zu ermöglichen, wurden die Kinder noch im Hinblick auf die verschiedenen Krankheitsbilder geordnet, welche in zwei Hauptgruppen zusammengefaßt wurden:

A. Entzündliche Krankheiten

B. Nichtentzündliche Krankheiten (siehe Tabellen 1 - 9)

Bei letzteren wurde eine weitere Unterteilung vorgenommen in Fälle mit

entzündlicher Begleiterkrankung und Fälle ohne entzündliche Begleiterkrankung. Um zu sehen, welchen Einfluß die entzündlichen Komplikationen auf die Gesamtgruppe ausüben, wurde die Anzahl der Kinder mit und ohne diese komplizierende Entzündung - meist leichter Natur - verglichen (Tabelle I).

Wohl findet man in der Gruppe mit $a_1 + a_2$ -Globulinvermehrung mehr Fälle mit einer Begleitentzündung, als in der Gruppe mit isolierter a_2 - und in der Gruppe mit isolierter a_1 -Globulinvermehrung. Betrachtet man aber die Fälle mit mindestens drei Elektrophoresen, so wird dieser Unterschied etwas geringer. Einen wesentlichen Einfluß hat eine meist leichte entzündliche Komplikation (z.B. roter Rachen, geringe Temperatur) auf die Gesamtgruppe nicht. Daher kann man die Gesamtanzahl der Kinder mit nicht-entzündlichen Grundkrankheiten für folgende Auswertungen benützen.

Um einen Überblick zu erhalten über die Relationen zwischen a_1 - und a_2 -Globulinvermehrung bei Abteilung A (entzündliche Krankheiten) und Abteilung B (nicht entzündliche Krankheiten) wurden die jeweiligen Gesamtzahlen der Kinder und der Elektrophoresen miteinander verglichen (siehe Tabelle II).

Auswertung:

Bei Betrachtung aller Untersuchungen sieht man, daß 1,8 mal soviel Kinder und 2,1 mal soviel Elektrophoresen bei rein entzündlichen Krankheiten vorliegen, als bei nichtentzündlichen Krankheiten. In der Gruppe mit isolierter a_2 -Globulinvermehrung findet man ähnliche Zahlen - 1,9 (2,2 Elektrophoresen) - ebenso in der Gruppe mit $a_1 + a_2$ -Globulinvermehrung.

In der Gruppe mit isolierter a_1 -Globulinvermehrung dagegen findet man ein wesentlich anderes Verhältnis, so daß eine Bedeutung der isolierten a_1 -Globulinvermehrung eher für das Vorliegen nichtentzündlicher Grundkrankheiten spräche. Die Verhältniszahl beträgt in dieser Gruppe 1,4 (1,2 für Elektrophoresen), sie liegt demnach bei einem Vergleich deutlich unter den eben erwähnten Zahlen. Diesen Ergebnissen nach könnte man in der Pädiatrie nicht mit SCHEUERLEN übereinstimmen, der sagt, daß eine isolierte a_2 -Globulinvermehrung auf eine reine Stoffwechselerkrankung oder endokrine Störung hinweise, eine gleichzeitige Vermehrung beider Fraktionen dagegen auf das Hinzutreten eines entzündlichen Faktors. Wohl spricht gleichzeitige Vermehrung beider Fraktionen - entsprechend wie bei SCHEUERLEN - für entzündliche Prozesse. Ein völlig von SCHEUERLEN abweichendes Resultat ergibt sich aber bei isolierter a_2 -Globulinvermehrung; hier findet man die Mehrzahl der Fälle

ebenfalls bei entzündlichen Krankheiten und nicht bei den nichtentzündlichen.

Betrachtet man allerdings nur die Fälle, deren Zugehörigkeit zur jeweiligen Gruppe mit drei und mehr Elektrophoresen gesichert ist, so kommt man den Ergebnissen von SCHEUERLEN näher (siehe Tab. II). Man sieht, daß in Gruppe drei ($a_1 + a_2$ -Globulinvermehrung) ein Verhältnis entsteht, welches noch mehr zu Gunsten einer Entzündung spricht; man findet bei entzündlichen Erkrankungen 5,4 mal mehr Kinder als bei den nichtentzündlichen Erkrankungen. In Gruppe eins (isolierte a_2 -Globulinvermehrung) findet man nur 1,8 mal so viele Kinder mit entzündlichen Krankheiten, als mit nichtentzündlichen. Somit scheint doch isolierte a_2 -Globulinvermehrung, im Vergleich zu $a_1 + a_2$ -Globulinvermehrung, (1,8 zu 5,4) bei rein entzündlichen Krankheiten wesentlich seltener vorzukommen als bei nichtentzündlichen. Trotz dieses Zahlenunterschiedes, 1,8 zu 5,4, bleibt die Tatsache bestehen, daß immer noch 1,8 mal so viele Kinder mit isolierter a_2 -Globulinvermehrung bei entzündlichen Krankheiten zu finden sind. Zieht man aber in Betracht, daß auch bei entzündlichen Erkrankungen Stoffwechselstörungen vorhanden sind, welche sekundär entstehen und das Elektrophoresebild in Bezug auf die a -Globulinvermehrung entscheidend beeinflussen können, so läge die Schlußfolgerung nahe, das so häufige Vorkommen von isolierter a_2 -Globulinvermehrung bei entzündlichen Krankheiten vielleicht dadurch zu erklären. Das Verhältnis in Gruppe zwei (isolierte oder vorwiegende a_1 -Globulinvermehrung) wird noch ausgeprägter in dem Sinne, daß eine isolierte oder vorwiegende a_1 -Globulinvermehrung auf ein nichtentzündliches Geschehen hinweist. Es finden sich nur 0,8 mal soviel Kinder bei den entzündlichen Erkrankungen, als bei den nichtentzündlichen. Demgegenüber ist es sehr verwunderlich, daß eine a_1 -Globulinzunahme bei überwiegender gleichzeitiger a_2 -Globulinvermehrung sehr für entzündliche Prozesse spricht.

Es scheint weiterhin interessant zu sehen, wie die einzelnen entzündlichen und nichtentzündlichen Erkrankungen sich hinsichtlich der a -Globulinvermehrung verhalten. Damit könnten sich unter Umständen noch weitere Aufklärungen ergeben über die Richtigkeit der von SCHEUERLEN postulierten Grundsätze (siehe Tabellen 1 - 9).

A. Entzündliche Krankheiten:

I. Bei den rheumatischen Erkrankungen entfallen auf die Gruppe mit isolierter

ter a_2 -Globulinvermehrung 60 Kinder, auf die Gruppe mit $a_1 + a_2$ -Globulinvermehrung 74 Kinder. Während man bei $a_1 + a_2$ -Globulinvermehrung vor allem Kinder findet, deren Zugehörigkeit zu dieser Gruppe mit drei und mehr Elektrophoresen gesichert ist, findet man bei isolierter a_2 -Globulinvermehrung vorwiegend Kinder mit nur einer oder nur zwei Elektrophoresen. Zieht man nur die Fälle mit drei und mehr Elektrophoresen in Betracht, so bleiben in Gruppe eins (isolierte a_2 -Globulinvermehrung) 20 Kinder, in Gruppe 3 ($a_1 + a_2$ -Globulinvermehrung) 44 Kinder. Daraus läßt sich schließen, daß eine gleichzeitige Vermehrung beider Fraktionen für dieses Krankheitsbild charakteristisch ist, was auch aus der Arbeit von FREISLEDERER über rheumatische Erkrankungen im Kindesalter hervorgeht. FREISLEDERER sagt, daß zu Beginn der Krankheit eine Vermehrung beider Fraktionen besteht, während es im Verlauf der Erkrankung zu isolierter a_2 -Globulinvermehrung kommen kann. Wahrscheinlich kommt es später infolge proliferativ-entzündlicher Vorgänge auch zu Stoffwechselstörungen, welche eine isolierte a_2 -Globulinvermehrung verständlich machen.

II. Bei Chorea minor ist vorwiegend eine isolierte a_2 -Globulinvermehrung vorhanden, (9 gegenüber 1 Fall), so daß hier anscheinend das den Stoffwechsel beeinflussende Moment das rein entzündliche überwiegt. Klinisch steht eine hochgradige Muskelhypotonie im Vordergrund, welche vielleicht das Stoffwechselgeschehen beeinflussen und so in der Elektrophorese das Bild einer vorwiegend isolierten a_2 -Globulinvermehrung hervorrufen könnte.

III. Bei der Nephritis findet man 37 Fälle mit isolierter a_2 -Globulinvermehrung und 34 Fälle mit $a_1 + a_2$ -Globulinvermehrung. Für das Krankheitsbild der Nephritis ist sowohl ein entzündliches Geschehen an den Glomerulusschlingen, als auch die den Eiweißstoffwechsel betreffende Antigen-Antikörper-Reaktion diskutiert worden. Somit könnte sich die ziemlich gleichmäßige Verteilung der Fälle auf die beiden Gruppen erklären.

IV. Bei Hepatitis ist das Überwiegen der Fälle mit isolierter a_2 -Globulinvermehrung deutlich zu erkennen, die Zahl der Patienten ist ungefähr doppelt so hoch wie bei Vermehrung beider Fraktionen zugleich (52 zu 29). Das Virus ruft eine Entzündung hervor mit Reaktion des Gefäß-Bindegewebsapparates. Schon bald kommt es jedoch sekundär zu einer Schädigung des Leberparenchyms, die sich ihrerseits in einer Störung des Stoffwechsels manifestiert, und die entzündlichen Vorgänge der Erkrankung in den Hintergrund treten läßt.

V. Bei Lungenerkrankungen findet man 69 Kinder mit isolierter a_2 -Globulinvermehrung, 100 Kinder mit gleichzeitiger Vermehrung beider Fraktionen. Das Überwiegen der Fälle mit a_1+a_2 -Globulinvermehrung könnte man darauf zurückführen, daß z.B. bei Pneumonie die Entzündung meist sehr rasch ausheilt, und dadurch keine Parenchymschädigung mit Stoffwechselstörungen eintritt. Nimmt man nur die Fälle mit drei und mehr Elektrophoresen, so kommt dieses Bild noch mehr zum Ausdruck - es bleiben nur 4 Kinder mit isolierter a_2 -Globulinvermehrung, dagegen 29 Kinder mit a_1+a_2 -Globulinvermehrung!

Bei den unter VI, VII und VIII zusammengefaßten Krankheiten, welche vorwiegend auf einer Infektion mit Streptokokken und Staphylokokken beruhen, überwiegen die Fälle mit gleichzeitiger Vermehrung beider a -Globulinfraktionen. In Gruppe VI sind 19 Fälle mit isolierter a_2 -Globulinvermehrung gegenüber 36 Fällen mit a_1+a_2 -Globulinvermehrung. In Gruppe VII ist das Verhältnis von isolierter a_2 zu a_1+a_2 -Globulinvermehrung 7 zu 17, in Gruppe VIII 22 zu 44. Die vorwiegende Vermehrung beider Fraktionen würde darauf hinweisen, daß im Verlauf dieser Erkrankungen meist kein entscheidender Eingriff in das Stoffwechselgeschehen stattfindet.

IX. Bei Infektionskrankheiten ist eine isolierte a_2 -Globulinvermehrung viel häufiger zu finden (55 Fälle) als eine a_1+a_2 -Globulinvermehrung (33 Fälle). Das könnte einmal damit zusammenhängen, daß die oft Virusbedingten Infektionskrankheiten neben rein entzündlichen Erscheinungen schwere toxische und allergische Erscheinungen hervorrufen, wodurch eine starke Beeinträchtigung des Stoffwechselgeschehens entsteht. Die meisten Patienten dieser Krankheitsgruppe weisen eine Tuberculose auf, bei der es sehr bald zu einer Zerstörung des Parenchyms durch Tuberkelbildung und eventuell auch zu einer Amyloidose kommen kann; das heißt, beim Zerfall verkäster Tuberkel wird Eiweiß frei, das als nicht organspezifisches Eiweiß an den verschiedenen Stellen des Organismus abgelagert wird (z.B. Leber, Niere, Milz) und eine Stoffwechselstörung hervorruft. Diese frühzeitige Stoffwechselstörung im Gefolge der Tuberkelbildung würde das so häufige Vorkommen von isolierter a_2 -Globulinvermehrung bei Tuberkulose erklären.

X. Bei den entzündlichen Hauterkrankungen beträgt das Verhältnis der Kinder 6 zu 2 zu Gunsten der isolierten a_2 -Globulinvermehrung, jedoch liegen im ganzen zu wenig Untersuchungen vor, als daß man eindeutige Schlüsse daraus ziehen könnte.

Eine isolierte oder vorwiegende α_1 -Globulinvermehrung ist bei den entzündlichen Erkrankungen äusserst selten vorhanden. Man findet vereinzelte Patienten vor allem mit Pneumonie und Hepatitis (je 6 bzw. 8 Fälle), wobei es sich dann um besonders schwere Fälle gehandelt hat, die eher mit einer Stoffwechselstörung verbunden sind. So könnte auch dieser Befund in Einklang gebracht werden mit den bei der Gesamtuntersuchung erzielten Ergebnissen, wonach isolierte α_1 -Globulinvermehrung nicht auf ein rein entzündliches Geschehen hinweist.

B. Nichtentzündliche Krankheiten.

I. Die Überwiegende Anzahl der endokrinen Krankheiten, vor allem Diabetiker, zeigen isolierte α_2 -Globulinvermehrung (23 zu 7 Fällen mit $\alpha_1 + \alpha_2$ -Globulinvermehrung), Übereinstimmend mit den Ergebnissen von SCHEUERLEN. Nicht Übereinstimmend dagegen ist die Tatsache, daß trotz des häufigen Hinzutretens eines entzündlichen Faktors die α_2 -Globulinvermehrung isoliert bleibt (siehe Tabelle 3)

II. Bei Stoffwechselerkrankungen im weitesten Sinne findet man 35 Fälle mit isolierter α_2 -Globulinvermehrung und 11 Fälle mit $\alpha_1 + \alpha_2$ -Globulinvermehrung. Wohl überwiegen bei diesen Erkrankungen die Fälle mit isolierter α_2 -Globulinvermehrung, aber nicht so deutlich, wie man es nach den Ausführungen von SCHEUERLEN erwarten dürfte. Allerdings sind in Gruppe drei fast nur Fälle mit nur einer Elektrophorese, während in Gruppe eins von den meisten Kindern wenigstens zwei Untersuchungen gemacht worden sind. Weiterhin kommen hier relativ häufig entzündliche Begleiterkrankungen vor. Wesentlich für die Annahme von SCHEUERLEN spricht allerdings die Tatsache, daß bei Nephrosen fast ausschließlich eine isolierte α_2 -Globulinvermehrung zu finden ist; eine Nephrose ist immer mit einer starken Beeinträchtigung des Stoffwechselgeschehens verbunden.

III. Bei den Blutkrankheiten beobachtet man ein deutliches Überwiegen der Fälle mit gleichzeitiger Vermehrung beider Fraktionen (72 zu 35 Fällen). Nimmt man nur die Fälle mit drei und mehr Elektrophoresen, zeigt sich ein wesentlich anderes Verhältnis (8 Kinder mit isolierter α_2 -Globulinvermehrung, 6 Kinder mit $\alpha_1 + \alpha_2$ -Globulinvermehrung). Dies deckt sich gut mit der

allgemein bekannten Tatsache, daß bei den Blutkrankheiten eine nichtentzündliche Komponente eine wesentliche Rolle spielt. Es scheint wichtig darauf hinzuweisen, daß die Kinder mit drei und mehr Elektrophoresen in ihrem Krankheitsverlauf meist keine entzündliche Komplikation aufweisen, während bei den Kindern, deren Zugehörigkeit zu dieser Gruppe nur mit weniger als drei Elektrophoresen gesichert ist, meist eine entzündliche Komplikation zu finden ist.

Auffallend ist, daß nur in dieser Krankheitsgruppe eine isolierte a_1 -Globulinvermehrung deutlich zum Ausdruck kommt. Nach den Ausführungen am Anfang dieser Arbeit spricht auch diese isolierte a_1 -Globulinvermehrung eher für ein nicht-entzündliches Geschehen bei den Erkrankungen des Blutes. Es scheint weiterhin, daß diese vorwiegende a_1 -Globulinvermehrung, da sie fast ausschließlich hier vorkommt, in einem engen Zusammenhang mit den Blutkrankheiten selbst steht.

IV. Bei zentral bedingten Störungen findet man in der Gruppe mit $a_1 + a_2$ -Globulinvermehrung 43 Fälle, davon 31 mit entzündlicher Komplikation; in der Gruppe mit isolierter a_2 -Globulinvermehrung 44 Fälle, davon nur 22 mit einer entzündlichen Komplikation.

V. Bei den Mißbildungen findet man in beiden Gruppen je 31 Fälle. Bei diesen beiden Krankheitsgruppen kann man daraus aber keine eindeutigen Schlüsse ziehen, da es nicht anzunehmen ist, daß eine zerebrale Störung oder eine Mißbildung an sich Elektrophoreseveränderungen hervorrufen. Es handelt sich in beiden Fällen (IV und V) wahrscheinlich um das Hinzutreten von Infekten oder klinisch nicht erfaßten entzündlich - oder stoffwechselbedingten Schäden.

VI. Die auf allergischen Ursachen beruhenden Krankheiten zeigen in 17 Fällen isolierte a_2 -Globulinvermehrung und in 20 Fällen gleichzeitige Vermehrung beider Fraktionen. Diese gleichmässige Verteilung könnte man darauf zurückführen, daß eine allergische Erkrankung einerseits als Eiweißstoffwechselstörung und andererseits als hyperergische Entzündung gedeutet werden kann.

VII. Bei Tumoren findet man in 5 Fällen isolierte a_2 -Globulinvermehrung; von den 11 Fällen mit $a_1 + a_2$ -Globulinvermehrung waren 7 Fälle mit einer entzündlichen Komplikation verbunden.

Besprechung:

Das Ausgangsmaterial dieser Arbeit besteht aus Elektrophoresen, welche im Verlauf von drei Jahren aus rein klinischer Indikation gemacht wurden, und nicht, um die in dieser Arbeit zur Diskussion gestellten Fragen zu klären. Daher dürfen die erzielten Ergebnisse nicht überbewertet werden, sie geben nur Hinweise, welche Gesichtspunkte klinisch bei einer Vermehrung der α -Globulinfraktionen in Frage kämen.

Wesentlich scheint die Tatsache zu sein, daß mindestens eine dreimalige elektrophoretische Kontrolle nötig ist, um einen einigermaßen sicheren Befund zu erhalten. Dabei muß man aber immer noch in Erwägung ziehen, daß bei einer in Abheilung begriffenen Entzündung eine anfangs mit vorhandene α_1 -Globulinvermehrung schon normalisiert sein kann, wenn eine isolierte α_2 -Globulinvermehrung noch weiter fortbesteht. Ob diese isolierte α_2 -Globulinvermehrung Ausdruck einer Stoffwechselstörung ist, wie es durchaus den Anschein hat, mag zur Diskussion gestellt werden. Für diese Annahme spricht, daß bei nichtentzündlichen Grundkrankheiten (vor allem auch Nephrosen) eine isolierte α_2 -Globulinvermehrung häufiger zu finden ist, als eine gleichzeitige Vermehrung beider Fraktionen der α -Globuline.

Eine α_1 -Globulinvermehrung findet man einerseits im Zusammenhang mit α_2 -Globulinvermehrung bei entzündlichen Erkrankungen, andererseits ist eine isolierte oder vorwiegende α_1 -Globulinvermehrung Ausdruck einer Stoffwechselstörung. Daß ihr grundsätzlich, je nach der Relation zu den α_2 -Globulinen, eine völlig verschiedene Bedeutung zukommt, kann man vielleicht dadurch erklären, daß es sich in den beiden Fällen wahrscheinlich um eine Vermehrung ganz verschiedener Bestandteile dieser Fraktion handeln muß. Bei einer gleichzeitigen Vermehrung beider α -Globulinfraktionen wären die in beiden Fraktionen vorhandenen Glyco- und Mucoproteide vermehrt, bei einer isolierten α_1 -Globulinvermehrung dagegen vor allem Stoffgruppen, welche in der α_2 -Globulinfraktion nicht enthalten sind, wie z.B. Lipoproteide.

Eine Vermehrung beider α -Globulinfraktionen zugleich findet man, wie bereits erwähnt, meist bei einem akut entzündlichen Geschehen.

Zusammenfassung:

Die vorliegende Arbeit versucht Aufschluß zu geben über die klinische Bedeutung der α -Globulinunterfraktionen.

- 1) isolierte α_2 -Globulinvermehrung findet man vorwiegend bei nichtentzündlichen Krankheiten, bzw. bei entzündlichen Krankheiten, in deren Verlauf es zu einer Störung der Stoffwechselvorgänge kommt.
- 2) $\alpha_1 + \alpha_2$ -Globulinvermehrung findet man im allgemeinen immer bei rein entzündlichen Erkrankungen, oder beim Hinzutreten eines stark entzündlichen Momentes.
- 3) Eine isolierte oder vorwiegende α_1 -Globulinvermehrung kann man diesen Untersuchungen nach nicht ohne weiteres in eine bestimmte Gruppe einordnen. Sie kommt einerseits bei nichtentzündlichen Krankheiten (siehe Tabelle II) und bei Blutkrankheiten vor, andererseits birgt sie scheinbar auch ein entzündliches Moment in sich, nämlich bei der gleichzeitigen Vermehrung beider α -Globulinfraktionen. Für eine Vermehrung der α_1 -Globuline scheinen verschiedene Komponenten (eine Stoffwechsel-, oder eine entzündliche, oder eine mit den Blutkrankheiten in engem Zusammenhang stehende Komponente) ausschlaggebend zu sein.

Diese Ergebnisse können nur im Zusammenhang mit dem gesamten Krankheitsgeschehen verwertet werden. Die Möglichkeit der verschiedenen Korrelationen bei der Vermehrung der α -Globulinunterfraktionen ist so groß, daß eine feste Zuordnung, ohne Zusammenhang mit dem ganzen Krankheitsbild wie SCHEUERLEN sie vertritt, weniger wahrscheinlich erscheint.

Tab. I

Abteilung B

1	Gesamtuntersuchung				isolierte a ₂ -Globulinvermehrung		isolierte a ₁ -Globulinvermehrung		a + a ₁ -Globulinvermehrung		q	
	+		-		+	-	+	-	+	-		
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E		
sämtliche Fälle	K	247	174	1,4	94	78	1,2	21	15	132	81	1,6
	E	454	334	1,3	150	130	1,2	82	66	222	138	1,6
2												
Fälle mit 3 und mehr Elektrophoresen	K	54	37	1,5	22	16	1,4	17	12	15	9	1,5
	E	213	163	1,3	62	56	1,1	77	61	74	46	1,5

K bedeutet Anzahl der Kinder

E bedeutet Anzahl der zugehörigen Elektrophoresen

- bedeutet ohne entzündliche Komplikation

+ bedeutet mit entzündlicher Komplikation

q bedeutet Verhältniszahl der Kinder mit einer entzündlichen Komplikation zu denen ohne entzündliche Komplikation

Unter 1 wurden sämtliche Fälle der Abteilung B zum Vergleich herangezogen

Unter 2 wurden nur die Fälle mit 3 und mehr Elektrophoresen verwertet

Tab. II

Relation der a-Globulinvermehrung bei entzündlichen und nichtentzündlichen

Erkrankungen

	Gesamtuntersuchung		q	isolierte a ₂ -Globulinvermehrung	q	isolierte a ₁ -Globulinvermehrung	q	a ₁ +a ₂ Globulinvermehrung	q
	A	K	K _{1,8} E _{2,1}	338 605	K _{1,9} E _{2,2}	41 151	K _{1,1} E _{1,0}	372 885	K _{1,7} E _{2,4}
1	B	K	421	172		36		213	
		E	788	280		148		360	
2	A	K	211	66	K _{1,8}	17	K _{0,8}	128	K _{5,4}
		E	952	259	E _{2,6}	119	E _{0,9}	574	E _{4,8}
		K	84	38		22		24	
	B	E	367	118		129		120	

A = Entzündliche Krankheiten

B = nichtentzündliche Krankheiten

K = Anzahl der Kinder

E = Anzahl der zugehörigen Elektrophoresen

q = Verhältnis der Fälle der Abteilung A zu Abteilung B

Unter 1 wurden sämtliche Fälle zum Vergleich herangezogen

Unter 2 wurden nur die Fälle mit 3 und mehr Elektrophoresen verwertet

A. Entzündliche Krankheiten

	isolierte a ₂ -Globulinvermehrung		isolierte a ₁ -Globulinvermehrung		a ₁ +a ₂ -Globulinvermehrung	
	K	E	K	E	K	E
I. Rheumat. Erkrankungen	60	132	6	30	74	288
II. Chorea	9	21			1	5
Still	2	3	2	12	1	2
Periarteriitis nodosa					1	1
III. Nephritis	37	78	2	5	34	89
IV Hepatitis	51	105	8	26	28	70
Cholangitis					1	2
Pankreatitis	1	1				
V Bronchitis	29	37			7	8
Pneumonie	39	57	6	18	86	144
Pleuritis	1	1			6	17
Lungen-Emphyem			1	4	1	2
VI Grippler Infekt	11	14			12	20
Angina			3	3	9	12
Rhinopharyngitis					1	1
Stomatitis	1	1			2	3
Sinusitis					6	13
Lymphadenitis colli					6	6
Gastroenteritis	3	4				
Tonsillitis	4	6				
VII Cystitis					2	9
Cystopyelitis	3	6			2	4
Pyurie	4	9	1	2	13	18
III Otitis	5	6			7	7
Appendicitis					2	3
Peritonitis	3	8			2	4
Sepsis			4	11	4	13
Phlegmone			1	2	4	6
Abszess					2	4
Nabelinfektion	1	2				
Meningitis	10	15	1	1	16	30
Osteomyelitis	3	6	2	5	7	9

K = Anzahl der Kinder

E = Anzahl der zugehörigen Elektrophoresen

A. Entzündliche Krankheiten

		isolierte a ₂ -Globulinvermehrung		isolierte a ₁ -Globulinvermehrung		a ₁ +a ₂ -Globulinvermehrung	
		K	E	K	E	K	E
IX	Tuberkulose	34	68	3	19	19	55
	Erythema nodosum	1	4				
	Diphtherie	2	2				
	Scharlach	2	2			1	1
	Typhus	1	1			2	2
	Lues	1	1	1	2	1	4
	Masern	1	2				
	Dysenterie					1	1
	Tetanus	2	4			1	3
	Pertussis	3	3				
	Poliomyelitis	4	4			3	3
	Polyradikulitis	2	6				
	Encephalitis	2	2			5	11
X	Peripositis	2	2				
	Herpes zoster					1	1
	Pyodermie	1	1			1	3
	Dermatitis	3	3				

K = Anzahl der Kinder

E = Anzahl der zugehörigen Elektrophoresen

Gesamtsumme

K = 751 E = 1641

isolierte a₂-Globulinvermehrung

K = 338 E = 617

isolierte a₁-Globulinvermehrung

K = 41 E = 140

a₁+a₂-Globulinvermehrung

K = 372 E = 884

I. Endokrine Störungen:	isolierte a ₁ -Globulinverm.			isolierte a ₂ -Globulinverm.			a ₁ +a ₂ -Globulinvermehrung		
	K	E	+	K	E	+	K	E	+
Myxödem			1	1					
Hypothyreose	1	1	7	7					
Hyperinsulinismus			1	1					
hypophys. Minderwuchs			1	1					
Cushing	1	4							
Akrozyanose	1	1							
Möller-Barlow			1	1					
essentielle Hypokalyämie						1	12		
Diabetes	3	3	6	13			1	2	1

Gesamtsumme:

K = 31 E = 39

isolierte a₁-Globulinverm. K = 23 E = 35isolierte a₂-Globulinverm. K = 1 E = 12a₁+a₂-Globulinvermehrung K = 7 E = 12

- bedeutet: ohne entzündliche Komplikation

+ " " mit entzündlicher Komplikation

K " Anzahl der Kinder

E " Anzahl der zugehörigen Elektrophoresen

B. Nichtentzündliche Krankheiten

II. Stoffwechselstörungen	isolierte a ₂ -Globulinverm.		isolierte a ₁ -Globulinverm.		a ₁ +a ₂ -Globulinvermehrung	
	-		+		-	
	K	E	K	E	K	E
gen: Ernährungsstörung						
Muskeldystrophie			5	8		17
progr. spind. Muskelatrophie			2	3		19
Chondrodystrophie	1	1				
Albuminurie			1	1		
Glykogenspeicher-Krankheit					1	1
Leberzirrhose	1	2				
Hepato-Splenomegalie	1	8				
haemodyn. Milzdekomp.			1	5	1	2
Morbus Recklinghausen	2	3		2		
Osteogenesis imperfecta	1	1				
Myodegeneratio						
Myatonia congenita			1	1	1	10
Crush-Syndrom					1	1
Perthes						
Nephrosen	23	119			2	2

- bedeutet: ohne entzündliche Komplikation
+ " mit entzündlicher Komplikation

K " Anzahl der Kinder

E " Anzahl der zugehörigen Elektrophoresen

Gesamtsumme:

K = 46 E = 103

isolierte a₂-Globulinvermehrung

K = 17 E = 35

isolierte a₁-Globulinvermehrung

K = 3 E = 28

a₁+a₂-Globulinvermehrung

K = 26 E = 40

B: Nichtentzündliche Krankheiten

III. Blutkrankheiten:	isolierte a ₂ -Globulinvermehr.				isolierte a ₁ -Globulinvermehr.				a ₁ +a ₂ -Globulinvermehrung			
	-		+		-		+		-		+	
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E
Retikuloze	1	1	1	3					1	3	1	1
Lymphozytose			1	1					1	6		
Panmyelophthise									9	14	11	24
Leukämie	1	2	2	3			6	25	5	6	10	14
Anämie	4	5	10	19			1	5				
Erythroblastose	5	11	1	1			4	7	1	2	1	1
Werlhoff									1	1	5	7
Haemophilie	2	2					2	5	1	2	2	3
anaphylakt.Purpura									1	1		
Schönlein-Hennoch	3	3	2	9			3	22	5	5	6	14
Hodgkin	1	5	1	2			3	21	5	8	1	1
Pfeiffer									3	5	2	2
(postoperat.Hämatom.)									1	1	1	1

- bedeutet: ohne entzündliche Komplikation

+ " mit entzündlicher Komplikation

K " Anzahl der Kinder

E " Anzahl der zugehörigen Elektrophoresen

Gesamtsumme:

isolierte a₂-Globulinvermehr. K = 35 E = 67isolierte a₁-Globulinvermehr. K = 23 E = 93a₁+a₂-Globulinvermehrung K = 74 E = 122

K = 132 E = 288

B. Nichtentzündliche Krankheiten

IV: Störungen von Seiten des ZNS:	isolierte a ₂ -Globulinvermehr.				isolierte a ₁ -Globulinvermehr.				a + a ₂ -Globulinvermehrung			
	-		+		-		+		-		+	
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E
Cerebrale Anfälle	5	7							2	2	66	7
Essentieller Hypertonie	1	1	5	8								
Salaanfälle	1	3										
Affektkrämpfe					1	1					6	6
Epilepsie											3	5
Mongolismus	3	3							1	1	4	5
Tic	2	2	5	6								
Athetose-double	1	1	2	2								
Oligophrenie												
Little	1	1							1	2	2	9
psychogene Weinanfälle											1	2
vegetative Dystonie	3	3	4	4					1	1	2	2
Acetonäm.Erbrechen			3	3					3	2	3	3
Vasculäre Neuropathie	1	1	1	1					2	2	1	2
Intoxikation	3	3							1	2		
spastische Obstipation	1	2	1	1					2	3	3	4

- bedeutet: ohne entzündliche Komplikation
 + " mit entzündlicher Komplikation
 K " Anzahl der Kinder
 E " Anzahl der zugehörigen Elektrophoresen

Gesamtsumme:

K = 88 E = 114

isolierte a₂-Globulinvermehr. K = 44 E = 53

isolierte a₁-Globulinvermehr. K = 44 E = 53

a₁+a₂-Globulinvermehrung K = 44 E = 61

B. Nichtentzündliche Krankheiten

V. Mißbildungen:	isolierte a ₂ -Globulinvermehrung				isolierte a ₁ -Globulinvermehr.				isolierte a ₁ + a ₂ -Globulinvermehrung			
	-		+		-		+		-		+	
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E
Zwitzer			1	1								
Laurence Biedl s			1	1								
Elefantiasis			1	1								
Turmschädel	1	1										
Mikrocephalie												
Hirschsprung	1	1	1	1			1	1	1	1	3	7
multiple Dysplasien			2	2					1	2	1	1
Gallengangsatresie	1	1	1	7			1	1	1	9	2	7
vitium cordis cong.	3	3	8	11			1	1	6	6	9	13
Bronchiektasen									1	4		
Sturge-Weber			1	1							1	1
Hämangiom			1	2								
Lungenzysten			1	6								
Pankreasfibrose			1	1						4	1	2
Pylorusstenose	2	5	3	3			1	2	2		1	2
Schrumpfnieren											1	5
naevus vasculosus	1	1										

- bedeutet: ohne entzündliche Komplikation
 + " mit entzündlicher Komplikation
 K " Anzahl der Kinder
 E " Anzahl der zugehörigen Elektrophoresen

Gesamtsumme: K = 66 E = 118
 isolierte a₂-Globulinvermehr. K = 31 E = 49
 isolierte a₁-Globulinvermehr. K = 4 E = 5
 a₁ + a₂-Globulinvermehrung K = 31 E = 64

B. Nichtentzündliche Krankheiten

VI. Allergische Erkrankungen:	isolierte a ₁ -Globulinvermehrung				isolierte a ₂ -Globulinvermehr.				a ₁ +a ₂ -Globulinvermehr.			
	-		+		-		+		1-2		+	
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E
Ekzem	1	1	2	2		1			5	5	4	7
Exanthem											1	1
Erythema Nodosum	2	2							1	1	2	4
Neurodermitis			1	1								
Urticaria	1	1									1	2
Ästhma	1	2							1	3		
Coliakie	2	3	2	2	1				2	2		
Erythrodermia	4	16				3						
Epidermolysis bullosa	1	2					2	5				

- bedeutet: ohne entzündliche Komplikation

+ " mit entzündlicher Komplikation

K " Anzahl der Kinder

E " Anzahl der zugehörigen Elektrophoresen

Gesamtsumme:

isolierte a₂-Globulinvermehrung

isolierte a₁-Globulinvermehrung

a₁+a₂-Globulinvermehrung

K = 41 E = 70

K = 17 E = 32

K = 4 E = 9

K = 20 E = 29

B. Nichtentzündliche Krankheiten

VII. Tumoren:	isolierte a ₂ -Globulinvermehrung						isolierte a ₁ -Globulinverm.						a ₁ +a ₂ -Globulinvermehrung					
	+		-		+		+		-		+		+		-		+	
	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E
Lipom	1	2											1	1			1	1
Hirntumor	2	2																
Riesenzellennepulis	1	1																
Rückenmarkstumor																		
Sarkom	1	4			1	1							3	5			2	16
Dermoidzyste																	1	1
Abdominaltumor																	1	1

- bedeutet: ohne entzündliche Komplikation

+ " mit entzündlicher Komplikation

K " Anzahl der Kinder

E " Anzahl der zugehörigen Elektrophoresen

Gesamtsumme:

isolierte a₂-Globulinvermehrung

isolierte a₁-Globulinvermehrung

a₁+a₂-Globulinvermehrung

K = 17 E = 42

K = 5 E = 9

K = 1 E = 1

K = 11 E = 32

LITERATURVERZEICHNIS:

- 1.) H.J. ANTWEILER, unter Mitarbeit von E. Ewerbeck, A. Leinbrock,
B. Schuler, K. Stürmer
"Die quantitative Elektrophorese in der Medizin"
Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952
- 2.) FREISLEDERER: Über rheumatische Erkrankungen im Kindesalter
- 3.) LONGSWORTH : "Recent Advances in the Study of Proteins by Elektro-
phoreses"
Chemical Reviews 30, 323 1942
- 4.) SCHEUERLEN : "Über die Serumeiweißveränderungen beim Diabetes mellitus"
Klinische Wochenschrift 1955 Seite 198
- 5.) SCHÖNHEIMER : "The dynamic State of Body Constituents"
Cambridge USA 1942-49
- 6.) F. WUHRMANN und CH. WUNDERLY : "Die Bluteiweißkörper des Menschen,
Untersuchungsmethoden und deren klinisch-praktische Bedeutung"
Benno-Schwab Verlag Basel 1952

Für die Überlassung des Themas möchte ich Herrn Professor Dr. med. Alfred Wiskott meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. med. Walter Freislederer, der freundlicherweise immer für mich Zeit hatte und mir bei der Ausarbeitung des Themas sehr behilflich war.

LEBENS LAUF

Ich, EVA, Dagmar, Irmelin SCHUSTER wurde am 19. XI. 1930 als Tochter des Dr. Heinrich Schuster und seiner Ehefrau Inga, geb. Penteker in Târgul-Mureş / Siebenbürgen / Rumänien geboren. Ich besuchte 3 Jahre die rumänische, 1 Jahr die ungarische Schule von Targul-Mures / Siebenb./ Rum. Mit 10 Jahren kam ich an das deutsche Gymnasium in Bistritz/ Siebenbürgen / Rumänien.

Nach der Flucht 1944 war ich an der Kepler-Oberschule in Freudenstadt.

1946 kam ich in die Heimschule Kloster-Wald/Messkirch, an der ich 1951 das Abitur absolvierte.

Mit dem medizinischen Studium begann ich im WS 51/52 an der Universität Tübingen. Im WS 54/55 war ich an der Universität Innsbruck /Tirol /Österreich immatrikuliert. Ab SS 1955 studierte ich an der Universität München, an der ich nach dem WS 56/57 Staatsexamen machte.

